



ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE-SANTE-BIOTECHNOLOGIES

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PAUL SABATIER

1°) ANALYSE CRITIQUE ET REMARQUES

Un rapport détaillé doit être fourni en pièce annexe sur un papier à en-tête du rapporteur, daté, signé et mentionnant clairement un avis favorable ou défavorable pour la soutenance de thèse. Il devra être accompagné de la présente fiche d'évaluation.

1°) CRITICAL ANALYSES AND COMMENTS

A detailed report must be provided as an appendix on a rapporteur's letterhead, dated, signed and clearly indicating a favorable or unfavorable opinion for the thesis defense.
It must be attached to this evaluation document

2°) Fiche d'évaluation/Evaluation document

RAPPORT ETABLI PAR : Isabelle DELTON
REPORT WRITTEN BY :

SUR L'AUTORISATION DE SOUTENANCE A ACCORDER A : Silia AYADI
TO AUTHORIZE THE PHD DEFENCE OF:

Titre de la thèse : Identification et caractérisation de nouveaux lipides bioactifs
Thesis title :

1°) EVALUATION GENERALE GENERAL EVALUATION

Par comparaison avec des thèses de doctorat récentes soutenues dans la discipline ou dont le rapporteur a eu connaissance personnellement, cette thèse est à son avis :

Compared to other PhD manuscripts, including those recently defended in this field of research, in the opinion of the reviewer this PhD is:

Digne d'être soutenue en vue du doctorat
Worth to be defended to obtain a PhD

- | | | |
|------------------------------------|--|--|
| <input type="checkbox"/> NON
NO | <input checked="" type="checkbox"/> OUI (sans modification)
YES (without corrections) | <input type="checkbox"/> OUI (avec modifications de forme)
YES (with minor corrections) |
| | | <input type="checkbox"/> OUI (avec modifications notables)
YES (with major corrections) |

Dans l'affirmative cette thèse est-elle :

If « Yes » this PhD manuscript is :

d'un niveau scientifique
of a scientific level

- | | | |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> EXCEPTIONNEL
EXCEPTIONAL | <input checked="" type="checkbox"/> EXCELLENT
EXCELLENT | <input type="checkbox"/> TRES BON
VERY GOOD |
| <input type="checkbox"/> BON
GOOD | <input type="checkbox"/> SATISFAISANT
SATISFACTORY | |

d'une présentation matérielle
From a presentation perspective

- | | | |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> EXCEPTIONNELLE
EXCEPTIONAL | <input checked="" type="checkbox"/> EXCELLENTE
EXCELLENT | <input type="checkbox"/> TRES BONNE
VERY GOOD |
| <input type="checkbox"/> BONNE
GOOD | <input type="checkbox"/> SATISFAISANTE
SATISFACTORY | <input type="checkbox"/> A REVOIR
REQUIRE EDITING |

Villeurbanne, le 2 septembre 2024

Isabelle Delton, PU INSA Lyon
isabelle.delton@insa-lyon.fr

Rapport relatif à la demande de soutenance de thèse de Silia AYADI

La thèse de Silia Ayadi codirigée par Marc POIROT et Sandrine SILVENTE-POIROT a pour objectif de caractériser les voies métaboliques de nouveaux lipides appartenant à la famille des oxystérols qui sont des dérivés oxydés du cholestérol, et d'évaluer leur activité biologique sur des modèles de tumeurs mammaires. Le travail s'est porté en particulier sur des dérivés des cholestérol-5,6-époxydes (5,6-ECs) préalablement caractérisés par l'équipe : la dendrogénine A (DDA) et l'OCDO qui exercent respectivement des activités anti- et pro-tumorales, et un dérivé sulfaté du cholestane-triol (CT), le CDS.

Le manuscrit se présente sous la forme d'une thèse sur articles avec une revue bibliographique suivie des 3 articles issus des travaux réalisés et en conclusion une discussion générale et perspectives. Il n'y a pas de chapitre « matériels et méthodes » individualisé, mais ceci n'entrave en rien la lecture du manuscrit puisque les détails sont disponibles dans les articles inclus.

La revue bibliographique est très didactique, agréable à lire et très bien documentée, s'appuyant sur une littérature dense et des illustrations appropriées. Elle couvre à la fois les aspects biochimiques, moléculaires et cliniques des connaissances actuelles sur les oxystérols d'intérêt et leur rôle en pathologie, en particulier cancer mammaire en lien direct avec les problématiques de la thèse. Mention spéciale aux nombreux schémas qui résument parfaitement les informations nécessaires pour la compréhension des hypothèses et travaux exposés dans ce manuscrit. Cette revue se termine par une présentation très claire des hypothèses de travail et des démarches expérimentales, facilitant ainsi la lecture et la compréhension des résultats.

Les résultats sont présentés en trois parties, chacune illustrée par un article inclus dans le manuscrit. Chaque article est introduit par une présentation incluant un résumé de l'état de l'art, un argumentaire, les méthodologies et investigations, et les principaux résultats sont discutés.

Le premier article vise à évaluer les effets biologiques du CDS, un dérivé du CT lui-même dérivé des 5,6-ECs. Il rapporte la synthèse d'un analogue non hydrolysable du CDS (le CDSN) et ses effets sur le métabolisme de l'OCDO ainsi que sur la viabilité/prolifération des cellules mammaires tumorales.

Le second article met en avant la transformation de l'OCDO par hydroxylation enzymatique, associée à un switch de l'activité proliférative de l'OCDO vers une activité anti-proliférative

pour son dérivé hydroxylé ce qui en fait un potentiel agent antitumoral. Il révèle en outre de nouveaux substrats pour des enzymes clés du métabolisme des stéroïdes.

Le troisième article identifie l'activité enzymatique impliquée dans la synthèse de DDA et décrit les variations d'expression en lien avec la progression des tumeurs mammaires.

La conclusion et perspectives générales sont argumentées et soulignent l'intérêt des résultats obtenus pour des applications thérapeutiques en cancérologie, et l'identification de nouveaux métabolites bioactifs. Ils ouvrent aussi des perspectives pour la compréhension d'autres pathologies comme la maladie de Niemann-Pick C1.

La valorisation des travaux réalisés mérite d'être soulignée. La candidate est en effet 1^{ère} auteure ou co-première auteure de 2 publications originales dans des revues internationales de haut niveau et 1^{ère} auteure dans un article en cours de finalisation. Elle est aussi co-auteur d'un article original et d'une revue en lien avec les travaux de thèse.

En conclusion, les travaux réalisés et les articles dont ils ont fait l'objet sont d'excellente qualité. Le mémoire de thèse est très bien rédigé et très bien structuré. Je n'ai pas de points d'amélioration majeure à suggérer. Un commentaire néanmoins, au vu de la quantité de résultats présentés, et donc des expériences réalisées, j'aurais trouvé pertinent que la candidate précise davantage sa contribution aux différentes études (développement de méthodes, expériences et analyse notamment). Cela pourra toutefois être mis en avant lors de la soutenance.

J'émet donc un avis extrêmement favorable à la soutenance de thèse de Silia Ayadi.



Isabelle Delton
Professeure INSA Lyon